

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

Application of: Lopez Rodriguez, M., *et al.*  
Serial No: **10/587,792**  
Filed: 31 July 2006  
Title: DIAZA- OR THIAZADIONE DERIVATIVES WITH  
NEUROPROTECTIVE ACTIVITY  
Group Art Unit: TBA  
Examiner: TBA  
Confirmation No: 5328  
Attorney Docket: **6102-000031/US/NP**  
Client Ref. No.: CEPA II

---

Spanish Patent No. ES 2154605 A1 describes benzimidazol-arylpiperazine mixed derivatives having a general Formula (I) defined therein and their method of preparation. The derivatives are described as having an affinity for serotonergic receptor 5-HT<sub>1a</sub> and 5-HT<sub>3</sub>, and are said to be useful for CNS disorders.

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 154 605**

(21) Número de solicitud: 009902042

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C07D 451/04

C07D 235/14

A61K 31/46

A61K 31/4184

A61P 25/00

(12)

# SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: **14.09.1999**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2001**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**01.04.2001**

(71) Solicitante/s: **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID**  
Rectorado Avenida de Séneca, 2  
28040 Madrid, ES

(72) Inventor/es: **López Rodríguez, María Luz;**  
**Tejada Cazorla, Ignacio D.;**  
**Morcillo Ortega, María José;**  
**Benhamu Salama, Bellinda y**  
**Ramos Atance, José Antonio**

(74) Agente: No consta

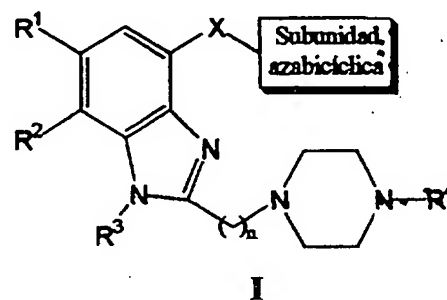
(54) Título: **Nuevos derivados mixtos de bencimidazol-arilpiperazina con afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>.**

(57) Resumen:

Nuevos derivados mixtos de bencimidazol-arilpiperazina con afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>.

La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general I donde X es un grupo amido, tioamido, éster, cetona, hidroximetilo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi; R<sup>2</sup> es hidrógeno, nitro, amino; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo; R<sup>4</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo; n es igual a 1-4; y la subunidad azabicclica es azabicclico[x.y.z]alquilo.

Se describen los métodos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>3</sub> lo que indica su interés desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).



ES 2 154 605 A1

## DESCRIPCION

Nuevos derivados mixtos de bencimidazol-arilpiperazina con afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>.

La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general I donde X es un grupo amido, tioamido, éster, cetona, hidroximetilo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi; R<sup>2</sup> es hidrógeno, nitro, amino; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo; R<sup>4</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo; n es igual a 1-4; y la subunidad azabíclica es azabíciclo[x.y.z]alquilo.

Se describen los métodos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>3</sub> lo que indica su interés desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).

## Antecedentes

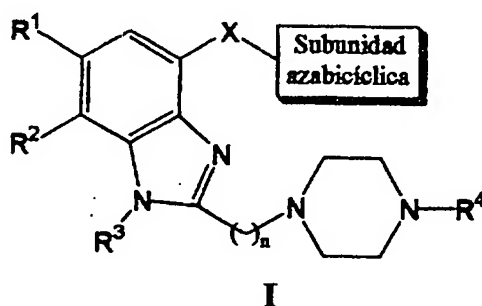
Dentro de la heterogénea superfamilia de los receptores serotoninérgicos, un gran foco de atención actual lo constituye el estudio de ligandos con afinidad por el receptor 5-HT<sub>3</sub>. En los últimos años dos áreas han recibido una particular atención: la acción antiemética de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> en los tratamientos de quimioterapia con drogas citotóxicas (Bunce, K.; Tyers, M.; Beranek, P. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991, 12, 46; Veyrat-Follet, C.; Farinotti, R.; Palmer, J.L. *Drugs* 1997, 53, 206) y su aplicación terapéutica en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad, esquizofrenia, psicosis, drogodependencia y trastornos cognitivos (King, F.D.; Jones, B.J.; Sanger, G.J.; Eds. *5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists*. CRC Press: Boca Raton. 1994; Greenshaw, A.J. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993, 14, 265; Greenshaw, A.J.; Silverstone, P.H. *Drugs* 1997, 53, 20; Bloom, F.E.; Morales, M. *Neurochem. Res.* 1998, 23, 653). Recientemente, se ha identificado una nueva clase de antagonistas 5-HT<sub>3</sub> derivados del bencimidazol (WO97/35860. López-Rodríguez, M.L.; Morcillo, M.J.; Benhamú, B.; Riaguas, M.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6(11), 1195), los cuales han mostrado actividad ansiolítica en diversos ensayos farmacológicos.

Por otro lado, existen numerosos antecedentes que indican que los agentes que presentan afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> están involucrados en el control de la ansiedad y de la depresión (Gerhardt, C.C.; van Heerikhuizen, H. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 334, 1). Estudios de relación estructura-actividad realizados en los últimos años con nuevos ligandos 5-HT<sub>1A</sub> derivados de arilpiperazina han permitido optimizar la afinidad por dicho receptor (WO96/06846. López-Rodríguez, M.L.; Morcillo, M.J.; Rosado, M.L.; Benhamú, B.; Sanz, A.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 689; López-Rodríguez, M.L.; Rosado, M.L.; Benhamú, B.; Morcillo, M.J.; Sanz, A.M.; Orensanz, L.; Beneytez, M.E.; Fuentes, J.A.; Manzanares, J. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4439; Beneytez, M.E.; López-Rodríguez, M.L.; Rosado, M.L.; Morcillo, M.J.; Orensanz, L.; Fuentes, J.A.; Manzanares, J. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 344, 127). En base a estos resultados y con objeto de obtener nuevos ansiolíticos, hemos diseñado y sintetizado unos nuevos derivados mixtos de bencimidazol-arilpiperazina incorporando en una misma molécula los elementos estructurales de los farmacóforos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. Algunos de estos derivados han resultado ser ligandos mixtos 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>3</sub>, lo que constituye una interesante alternativa a los fármacos comercializados hasta el momento para el tratamiento de la ansiedad.

## Descripción

La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencimidazol-arilpiperazina, los cuales han mostrado afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>.

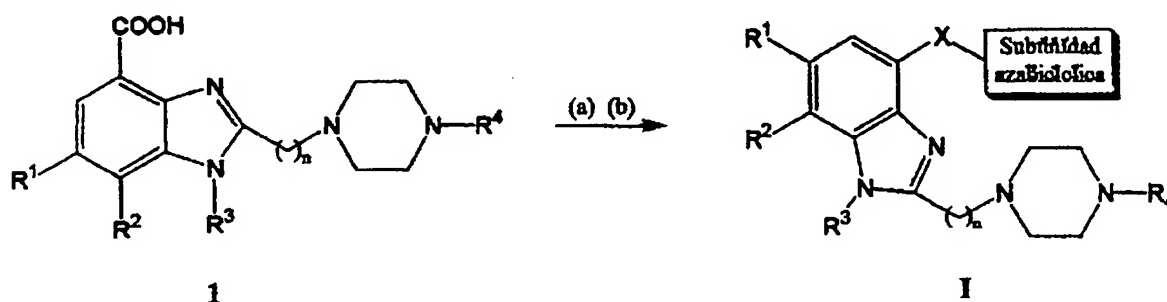
Los nuevos compuestos se representan mediante la fórmula general I:



donde X es un grupo amido, tioamido, éster, cetona, hidroximetilo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi; R<sup>2</sup> es hidrógeno, nitro, amino; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo; R<sup>4</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo; n es igual a 1-4; y la subunidad azabíclica es azabíclico[x.y.z]alquilo.

Los compuestos de estructura general I se han sintetizado por tratamiento del ácido 1 con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y posterior reacción de la imidazolida intermedia con la diamina o aminoalcohol correspondiente, en presencia de 1,8-diazabíciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF) como disolvente de la reacción (Esquema I). Por tratamiento de las amidas I (X= CONH) con el reactivo Lawesson, se han obtenido las tioamidas correspondientes (X= CSNH).

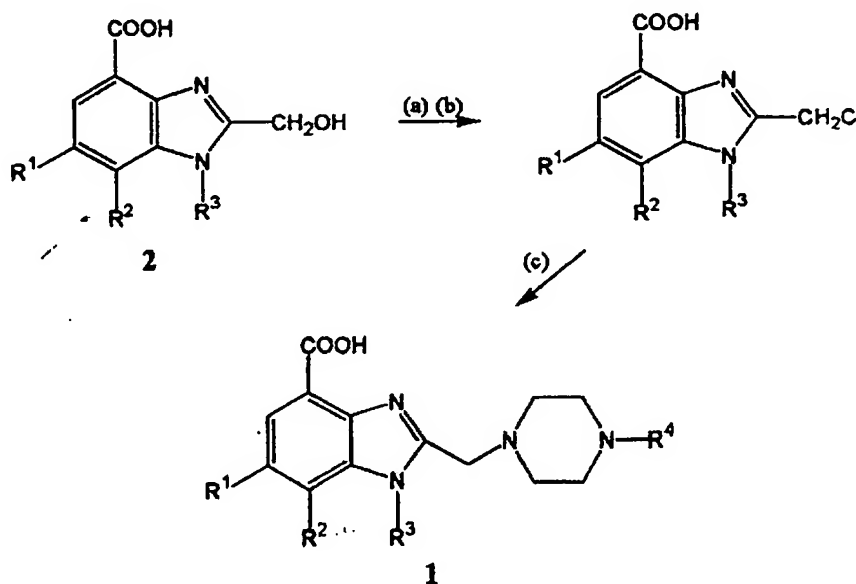
Esquema I



Reactivos: (a) CDI, DMF, N<sub>2</sub>; (b) diamina o aminoalcohol, DBU, DMF, N<sub>2</sub>.

La síntesis de los ácidos bencimidazolcarboxílicos 1 (n= 1) se ha llevado a cabo por reacción del correspondiente hidroximetilderivado 2 con cloruro de tionilo, seguido de hidrólisis ácida y posterior tratamiento con la piperazina correspondiente, en presencia de trietilamina y acetonitrilo como disolvente (Esquema II).

Esquema II

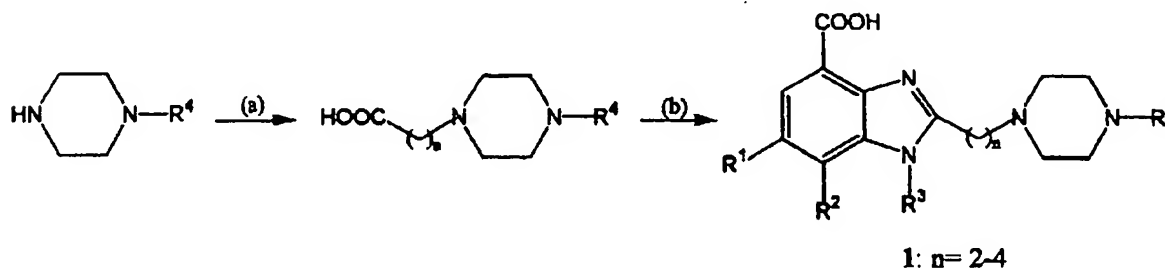


Reactivos: (a) SOCl<sub>2</sub>; (b) HCl/H<sub>2</sub>O; (c) HN-piperazine-N-R<sup>4</sup>/CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N.

Los hidroximetilderivados 2 se sintetizan a partir de la 2-metil-6-nitroanilina. A modo de ejemplo, el ácido 2-hidroximetil-4-benzimidazolcarboxílico se ha obtenido siguiendo la ruta sintética descrita por Jones, J.B.; Taylor, K. E. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 1653.

Los ácidos bencimidazolcarboxílicos 1 ( $n = 2-4$ ) se han sintetizado por reacción de la piperazina convenientemente sustituida con el ácido halogenado correspondiente, en presencia de trietilamina y acetonitrilo y posterior condensación con el ácido 2,3-diaminobenzoico (Esquema III).

Esquema III



Reactivos: (a)  $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}/\text{CH}_3\text{CN}, \text{Et}_3\text{N}$ ; (b) ácido 2,3-diaminobenzoico/HCl.  $\Delta$ .

Las arilpiperazinas no comerciales se han obtenido según los métodos que se describen en la literatura: Glennon, R. A.; Slusher, R. M.; Lyon, R. A.; Titeler, M.; McKenney, J.D. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2375; van Wijngaarden, I.; Kruse, C. G.; van der Heyden, J.A.M.; Tulp, M. T. M. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1934.

## Modo de realización de la invención

### Ejemplo 1

#### Acido 2-[[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico, 1b

##### (a) Acido 2-clorometil-4-bencimidazolcarboxílico.

Una disolución de 2.0 g del ácido 2-hidroximetil-4-bencimidazolcarboxílico en 45 mL de cloruro de tionilo se calienta a 80°C durante 2 horas (c.c.f.). Tras enfriar, el cloruro de tionilo se elimina a presión reducida y el exceso se elimina mediante cuatro co-distilaciones sucesivas con tolueno. A continuación, el residuo se disuelve en 20 mL de ácido clorhídrico diluido y se calienta a reflujo durante 15 minutos. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtienen 2.0 g (95 %) del ácido 2-clorometil-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 232-234°C (metanol/éter etílico).

##### (b) Acido 2-[[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico.

A una suspensión de 0.74 g del ácido 2-clorometil-4-bencimidazolcarboxílico, 0.96 g de 1-(*o*-metoxifenil)piperazina y 6 mL de acetonitrilo, se le añade 1.1 mL de trietilamina, y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 20-24 horas (c.c.f.). Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye en agua y se extrae con cloruro de metileno (3 x 30 mL). A continuación, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un sólido que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol/amoniaco) obteniéndose 0.72 g (66 %) del ácido 2-[[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 186-187°C (metanol/éter etílico).

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Acido 2-[[4-fenilpiperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 272-273°C (metanol/éter etílico), 1a.

Acido 2-[[4-(*o*-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 145-147°C (metanol/éter etílico), 1c.

Acido 2-[[4-(*m*-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 247-248°C (metanol/éter etílico), 1d.

Acido 2-[[4-(*m*-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 263-264°C (metanol), 1e.

Acido 2-[[4-(1-naftil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 236-238°C (metanol), 1f.

Acido 2-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-il)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 186-187°C (etanol/éter etílico), 1g.

## Ejemplo 2

5 *Acido 2-[4-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]butil]-4-bencimidazolcarboxílico, 1h*

(a) *Acido  $\delta$ -[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]valérico.*

10 A una suspensión de 5,3 g del ácido  $\delta$ -bromovalérico, 9,4 g de 1-(*o*-metoxifenil)piperazina y 62 mL de acetonitrilo, se le añade 10,9 mL de trietilamina, y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 26 horas (c.c.f.). Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye en agua y se extrae con cloruro de metileno (3 x 200 mL). A continuación, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un sólido que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol/amoniaco) obteniéndose 1,8 g (21 %) del ácido  $\delta$ -[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]valérico. P.f. 134-136°C (metanol/éter etílico).

(b) *Acido 2-[4-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]butil]-4-bencimidazolcarboxílico.*

20 Una disolución de 0,62 g del ácido  $\delta$ -[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]valérico, 0,48 g del ácido 2,3-diaminobenzoico en 6 mL de ácido clorhídrico 4 N se refluje durante 6 horas (c.c.f.). Tras enfriar a temperatura ambiente, se adicionan 25 mL de bicarbonato sódico al 10 % y la fase acuosa se extrae con cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/etano/amoniaco) aislándose 0,21 g (24 %) del ácido 2-[4-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]butil]-4-bencimidazolcarboxílico. P.f. 105-107°C (cloroformo/éter etílico).

## Ejemplo 3

30 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida, 1b*

A una disolución de 0,91 g de 1b en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,5 mL), en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 0,40 g de 1,1'-carbonyldiimidazol y la disolución resultante se calienta a 40°C durante 1 hora. A continuación se añade gota a gota, una disolución de 0,47 g de ( $\pm$ )-3-aminoquinuclidina y 0,38 g de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 20-24 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora a presión reducida y el aceite resultante se disuelve en 25 mL de cloroformo, se lava con 10 mL de agua y posteriormente con 10 mL de carbonato potásico acuoso al 20 %. Los extractos orgánicos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/etanol/amoniaco), aislándose 0,75 g (64 %) de 1b. P.f. 122-123°C (acetona).

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

45 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-fenilpiperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 146-147°C (cloroformo/éter etílico), 1a.*

*N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(*o*-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 143-144°C (cloroformo/acetato de etilo), 1c.*

50 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(*m*-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 182-183°C (acetona), 1d.*

*N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(*m*-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 173-175°C (cloroformo), 1e.*

55 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(1-naftil)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 215-217°C (cloroformo), 1f.*

*N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-il)piperazin-1-il]metil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 196-197°C (cloroformo/acetato de etilo), 1g.*

60 *N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-[4-[4-(*o*-metoxifenil)piperazin-1-il]butil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 81-83°C (cloroformoléter etílico), 1h.*

## Ejemplo 4

Constantes de afinidad ( $K_i$ ) por el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub>

Las afinidades de algunos de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> en membranas de corteza cerebral de rata, *in vitro*, se determinaron mediante técnicas de desplazamiento de radioligandos utilizando [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT [8-hidroxi-2-(dipropilamino)tetralina] como ligando selectivo.

## 10 Procedimiento

Los animales de experimentación, ratas albinas machos (*Rattus norvegicus albinus*), raza Sprague-Dawley, con un peso aproximado de 200 g, son sacrificadas por decapitación. Los cerebros se extirpan rápidamente y se congelan en nitrógeno líquido. El tejido se guarda a -80°C hasta el momento de su utilización.

Se ha seguido el procedimiento de Clark, R. D. *et al.*, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 633, que se describe a continuación.

La corteza cerebral se homogeneiza en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 a 4°C y se centrifuga a 28000 g durante 15 min a 4°C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento resuspendido se incubaba a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugan nuevamente y el sedimento se resuspende en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl con MgSO<sub>4</sub> 5 mM y EDTA 0,5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de membrana de 100 µl de la suspensión final de las membranas (5 mg/mL de proteína) se incuban durante 15 min a 37°C con [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT 0,6 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10<sup>-5</sup>-10<sup>-10</sup> M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 1,1 mL de tampón Tris-HCl 50 mM con clonidina 10 nM y prazosin 30 nM pH 7,4. La unión no específica se determina con serotonina 10 µM. Los ligandos radiactivos unidos se separan de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/C lavados dos veces con 4 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 a 4°C. Se adicionan 4 mL de líquido de centelleo (EcoLite) y se mide la radiactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

En el caso de compuestos activos (aquellos cuya inhibición es >55 % a la concentración de 10<sup>-6</sup> M), su CI<sub>50</sub> se ha determinado mediante regresión no lineal de la curva de desplazamiento obtenido para 6 concentraciones diferentes del compuesto (10<sup>-5</sup>-10<sup>-10</sup> M), utilizando la ecuación %UE = 100(1 - C<sup>b</sup>)/(CI<sub>50</sub><sup>b</sup> + C<sup>b</sup>). La conversión de CI<sub>50</sub> a K<sub>i</sub> se ha llevado a cabo con la ecuación K<sub>i</sub> = CI<sub>50</sub>/(1 + L/K<sub>D</sub>) (Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099). donde L es la concentración de radioligando y K<sub>D</sub> su constante de disociación.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

## Ejemplo 5

Constantes de afinidad ( $K_i$ ) por el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>3</sub>

Las afinidades de algunos de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>3</sub> en membranas de corteza cerebral de rata, *in vitro*, se determinaron mediante técnicas de desplazamiento de radioligandos utilizando [<sup>3</sup>H]LY 278584 ([<sup>3</sup>H]-1-metil-N-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-3-indazolcarboxamida) como ligando selectivo.

## 50 Procedimiento

Para la obtención de los cerebros de rata se procede de igual modo a como se ha descrito para el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Se ha seguido el procedimiento de Wong, D. T. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 1989, 166, 107, que se describe a continuación.

La corteza cerebral se homogeneiza en 9 volúmenes de sacarosa 0,32 M y se centrifuga a 1000 g durante 10 min, a 4°C. El sedimento se lava dos veces por resuspensión en 60 volúmenes de tampón Tris-HO 50 mM, pH 7,4 a 4°C. Después del segundo lavado el sedimento resuspendido se incubaba a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugan nuevamente en las mismas condiciones y el sedimento se resuspende

en 2,75 volúmenes de tampón de incubación, compuesto por Tris-HCl 50 mM, pargilina 10  $\mu$ M, ácido ascórbico 0,6 mM y  $\text{CaCl}_2$  5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de 100  $\mu$ L (aproximadamente 2 mg/mL de proteína) de la suspensión final de las membranas se incuban durante 30 min a 25°C con [ $^3\text{H}$ ]LY 278584 0,7 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones ( $10^{-5}$ - $10^{-10}$  M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 2 mL de tampón de incubación. La unión inespecífica se determina con 5-HT 10  $\mu$ M. Los ligandos radiactivos unidos se separan de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/C lavados dos veces con 4 mL de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4 a 4°C. Se adicionan 4 mL de líquido de centelleo (EcoLite) y se mide la radiactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

En el caso de compuestos activos (aquellos cuya inhibición es  $>55\%$  a la concentración de  $10^{-6}$  ID, su  $\text{CI}_{50}$  se ha determinado de igual modo a como se ha descrito para el receptor 5-HT $_{1A}$ .

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1.

*Datos de afinidad<sup>a</sup> de los compuestos I*

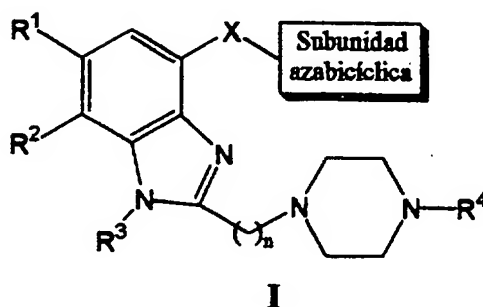
| Compuesto | K <sub>i</sub> $\forall$ E.E. (nM) |                    |
|-----------|------------------------------------|--------------------|
|           | 5-HT <sub>3</sub>                  | 5-HT <sub>1A</sub> |
| Ia        | 23.1 $\pm$ 1.5                     | >10000             |
| Ib        | 10.3 $\pm$ 1.1                     | 150 $\forall$ 33   |
| Ic        | 27.2 $\pm$ 0.9                     | 18.0 $\pm$ 1.7     |
| Id        | 18.3 $\pm$ 0.4                     | >10000             |
| Ie        | 23.9 $\pm$ 2.9                     | >10000             |
| If        | 24.4 $\forall$ 0.5                 | 467 $\forall$ 14   |
| Ig        | 32.5 $\pm$ 5.3                     | >1000              |
| Ih        | 17.6 $\pm$ 0.1                     | 6.7 $\pm$ 0.6      |

<sup>a</sup> Los datos representan el valor medio de K<sub>i</sub> y su error estándar de dos a cuatro experimentos realizados por triplicado.



## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I o sales aceptables farmacéuticamente.



20 en la que: X es un grupo amido, tioamido, éster, cetona, hidroximetilo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi; R<sup>2</sup> es hidrógeno, nitro, amino; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo; R<sup>4</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo; n es igual a 1-4; y la subunidad azabicclica es azabicclico[x.y.z]alquilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo amido; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógenos; R<sup>4</sup> es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo éster. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógenos; R<sup>4</sup> es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

30 4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo tioamido; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógenos; R<sup>4</sup> es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

35 5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo carbonilo; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógenos; R<sup>4</sup> es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

40 6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo hidroximetilo; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógenos; R<sup>4</sup> es fenilo, *o*-metoxifenilo, *o*-etoxifenilo, *m*-clorofenilo, *m*-trifluorometilfenilo, naftilo o benzodioxanilo; n es 1; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo amido; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógenos; R<sup>4</sup> es *o*-metoxifenilo; n es 4; y la subunidad azabicclica es 1-azabicclico[2.2.2]oct-3-ilo.

45 8. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I caracterizado por la reacción de los ácidos carboxílicos 1 con la (±)-3-aminoquinuclidina en presencia de 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) y 1,8-diazabicclico[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF) como disolvente.

50 9. Un procedimiento para la obtención de los ácidos bencimidazolcarboxílicos 1 (n=1) por reacción del correspondiente hidroximetilderivado 2 con cloruro de tionilo, seguido de hidrólisis ácida y posterior tratamiento con la piperazina correspondiente, en presencia de trietilamina y acetonitrilo, como disolvente.

55 10. Un procedimiento para la obtención de los ácidos bencimidazolcarboxílicos 1 (n= 2-4) por reacción de la piperazina convenientemente sustituida con el ácido halogenado correspondiente, en presencia de trietilamina y acetonitrilo y posterior condensación con el ácido 2,3-diaminobenzoico.

11. Compuestos de estructura general I para su utilización como fármacos.

60 12. Utilización de los compuestos de fórmula general I para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.



## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C07D 451/04, 235/14, A61K 31/46, 31/4184, A61P 25/00

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados   | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A         | WO 9735860 A (UNIV. COMPLUTENSE DE MADRID) 02.10.1997, todo el documento.  | 1-8,11                     |
| A         | WO 9606846 A (UNIV. COMPLUTENSE DE MADRID) 07.03.1996, todo el documento.  | 1-8,11                     |
| A         | EP 628549 A (FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A.) 14.12.1994, todo el documento.                            | 1-10                       |
| A         | ES 2094690 A (UNIV. COMPLUTENSE DE MADRID) 16.01.1997, todo el documento.  | 1-10                       |
| A         | WO 9824771 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 11.06.1998, compuestos con RN 208774-04-3, RN 208772-69-4, RN 208771-87-3, RN 208769-14-6. | 1-11                       |

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe  
01.03.2001

Examinador  
E. Albarrán Gómez

Página  
1/1